

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-345785

(43)公開日 平成5年(1993)12月27日

(51)Int.Cl.⁵

C 07 D 498/04

A 61 K 31/55

ABF

A E D

C 07 D 498/14

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

116 8415-4C

A B E 9360-4C

A B F

A E D 9360-4C

8415-4C

審査請求 未請求 請求項の数4(全25頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平5-21770

(71)出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(22)出願日

平成5年(1993)1月14日

(71)出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都品川区東品川4丁目12番62号

(31)優先権主張番号 特願平4-25769

(32)優先日 平4(1992)1月16日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(72)発明者 森脇 稔

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 川上 幸夫

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製薬株式会社中央研究所内

(74)代理人 弁理士 高宮城 勝

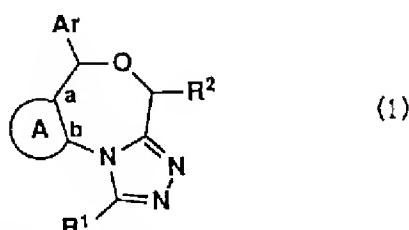
最終頁に続く

(54)【発明の名称】トリアゾロオキサゼピン化合物

(57)【要約】

【構成】一般式

【化1】



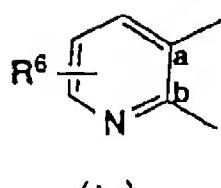
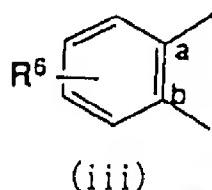
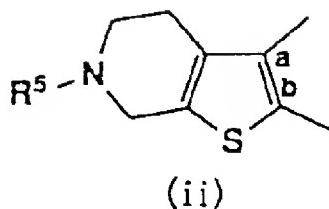
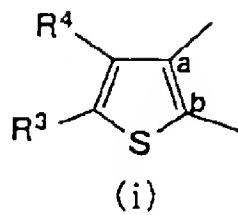
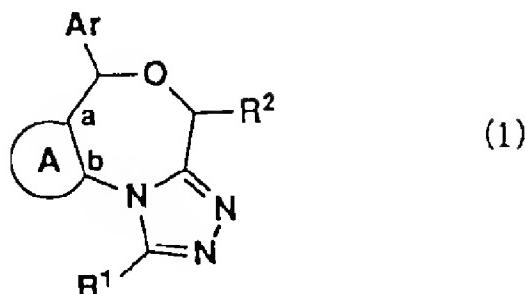
(式中、Aはチオフェン、ベンゼン、ピリジンなどを、Arは置換フェニルなどを、R¹は炭素数1～18のアルキル、アラルキル、フェノキシアルキルなどを、R²は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。)により表されるトリアゾロオキサゼピン化合物、その酸付加塩およびそれを含有する医薬。

【効果】本化合物はPLA₂阻害作用、IL-1産生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作用を有し、炎症、アレルギーなどの疾患の治療および予防のための医薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

【化 1】



を表す。Arはピリジル、フェニルまたは置換フェニルを示す。R¹は炭素数1～18のアルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキルまたは式

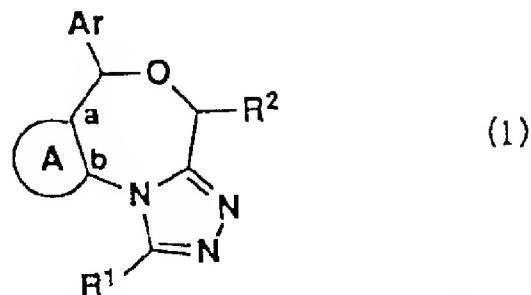
R⁷CONH(CH₂)_n

(式中、R⁷は炭素数1～18のアルキル、アラルキルまたは置換アラルキルを示し、nは1～4の整数を示す。)により表される基を示す。R²は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。R³は水素、ハロゲン、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキルまたは置換アラルキルを示す。R⁴は水素、ハロゲンまたは炭素数1～5のアルキルを示す。またはR³とR⁴は互いに結合して5～7員の炭素環を形成する。R⁵は水素、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキル、置換アラルキル、炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数2～18のアルカノイル、ベンゾイルまたは置換ベンゾイルを示す。R⁶は水素、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、フェニル、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～4のアルコキシまたはハロアルコキシを示す。ただし、Aが前記(i)で示される基のとき、Arがフェニルまたは置換フェニル、R¹が炭素数1～3のアルキル

またはシクロアルキル、R²が水素、R³がハロゲンまたは炭素数1～4のアルキル、かつR⁴が水素であるかまたはR³とR⁴が互いに結合して6員環を形成する場合、およびAが前記(iii)で示される基のとき、Arがフェニルまたは置換フェニル、R¹が炭素数1～3のアルキルまたはシクロアルキル、R²が水素、かつR⁶が水素、ハロゲンまたは炭素数1～4のアルキル、アルコキシである場合を除く。)により表されるトリアゾロオキサゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩。

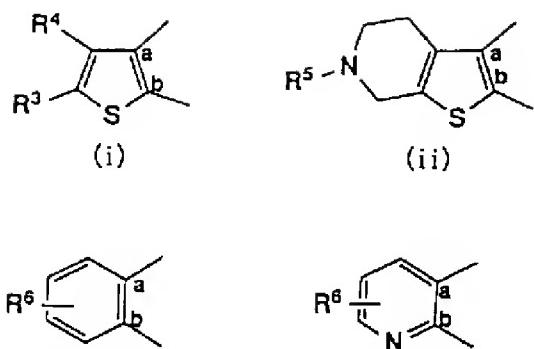
【請求項 2】 一般式

【化 3】



[式中、Aはaおよびbで示された2つの炭素原子とともに基

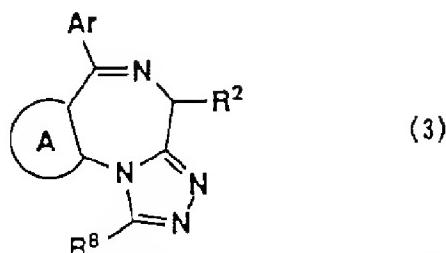
【化4】



を表す。Ar¹ はピリジル、フェニルまたは置換フェニルを示す。R¹ は炭素数1～18のアルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキルまたは式
R⁷ CONH (CH₂)_n—
(式中、R⁷ は炭素数1～18のアルキル、アラルキルまたは置換アラルキルを示し、n は1～4の整数を示す。) により表される基を示す。R² は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。R³ は水素、ハロゲン、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキルまたは置換アラルキルを示す。R⁴ は水素、ハロゲンまたは炭素数1～5のアルキルを示す。またはR³ とR⁴ は互いに結合して5～7員の炭素環を形成する。R⁵ は水素、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキル、置換アラルキル、炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数2～18のアルカノイル、ベンゾイルまたは置換ベンゾイルを示す。R⁶ は水素、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、フェニル、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～4のアルコキシまたはハロアルコキシを示す。] により表されるトリアゾロオキサゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を含有するPLA₂ 阻害剤。

【請求項3】 一般式

【化5】

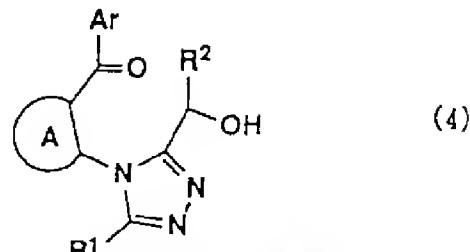


[式中、R⁸ は炭素数6～18のアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキル、または式
R⁷ CONH (CH₂)_n—
(式中、R⁷ は炭素数1～18のアルキル、アラルキ

または置換アラルキルを示し、n は1～4の整数を示す。) により表される基を示す。他の各記号は請求項2に記載の通りである。] により表されるトリアゾロジアゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩。

【請求項4】 一般式

【化6】



(式中、各記号は請求項2に記載の通りである。) により表されるトリアゾール化合物またはその医薬上許容される酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ホスホリパーゼA₂ (以下、PLA₂) 阻害作用、IL-1產生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作作用を有する医薬品として有用な新規トリアゾロオキサゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩、およびそれを含有するPLA₂ 阻害剤に関する。また、本発明はその新規合成中間体も提供する。

【0002】

【従来の技術】 特開昭52-12193号公報および特開昭52-17469号公報にはある種のチエノ-[2, 3-e] -トリアゾロ[3, 4-c] [4, 1] オキサゼピン化合物が抗痙攣、不安解消および抗攻撃作用を有するある種のチエノ-[2, 3-e] -トリアゾロ[3, 4-c] [1, 4] ジアゼピンの製造のための中間化合物であることが記載されているが、炎症、アレルギーあるいはPLA₂ に対する作用の記載はない。また、特開昭55-72177号公報、同56-147778号公報、同57-59893号公報にはある種のベンゾオキサゼピン化合物が抗不安、鎮静作用等の中権神経抑制作用を有することが記載されているが、PLA₂ に対する作用の記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 プロスタグランジン、ロイコトリエンあるいはトロンボキサンなどの生理活性脂質は生体の恒常性維持のための調節的な働きを果たしているだけでなく、その異常産生が様々な疾患、たとえばアレルギー、喘息および炎症などに直接かかわっていると考えられている。PLA₂ はグリセロリン脂質のグリセロール骨格の2位に存在する脂肪酸エステル結合を加水分解する酵素であり、これら生理活性脂質の前駆体であるアラキドン酸を膜リン脂質から遊離させる反応を

触媒する。この反応のステップは一連の生理活性脂質産生過程の律速段階であることが知られている。最近、IL-1がPLA₂の遺伝子発現を促進してPLA₂を誘導したり、実験動物を用いた炎症モデルや慢性関節リウマチなどのヒト炎症性疾患局所に細胞外PLA₂活性が見いだされたことから、炎症の場におけるPLA₂の役割が注目されている。

【0004】一方、抗炎症剤はステロイド剤と非ステロイド系抗炎症剤とに大別される。ステロイド剤は臨床的に最も強力な抗炎症剤である。その作用発現のメカニズムは、PLA₂を阻害する蛋白の合成を誘導することによってアラキドン酸の遊離を抑制し、抗炎症作用を発揮するとされている。しかし、重篤な副作用のため、その臨床適応は制限されている。非ステロイド系抗炎症剤は現在広く用いられているが、ステロイド剤に比べて作用が弱く、胃腸障害などの副作用が問題とされている。PLA₂阻害薬としては、リン脂質の極性基と結合してPLA₂の作用を阻害する抗マラリア剤であるメパクリンやクロロキンなどがあるが、その阻害活性は非常に弱い。この他に、p-ブロモフェナシルブロマイド(BPB)、インドメタシン、ビタミンEおよびそれらの誘導体にもPLA₂阻害作用が報告されているが、いずれも作用の特異性に問題がある。従って、本発明の目的は炎症疾患、アレルギー疾患、アナフィラキシーショック等

に極めて有効かつ安全な薬剤になり得ると考えられているPLA₂の活性を選択的に抑制する化合物を提供することにある。

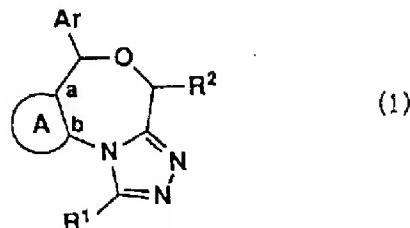
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、PLA₂阻害作用、IL-1産生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作用を示し、かつ医薬として有用な物質を創製すべく鋭意研究を重ねた結果、ある種のトリアゾロオキサゼピン化合物がその目的を達することを見だし、本発明を完成させるに至った。

【0006】すなわち、本発明は

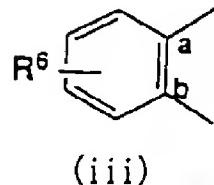
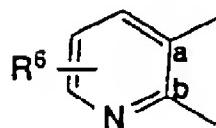
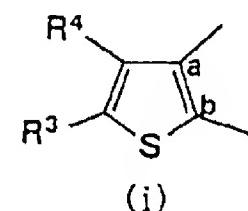
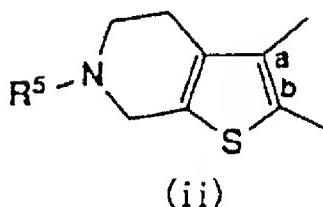
1. 一般式

【化7】



〔式中、Aはaおよびbで示された2つの炭素原子とともに基〕

【化8】



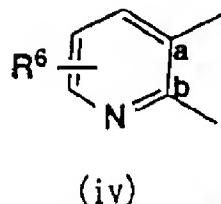
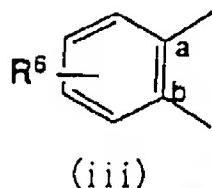
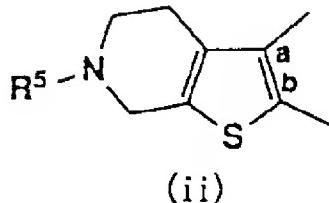
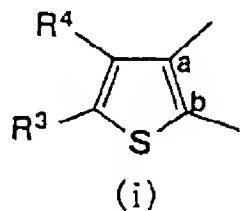
を表す。Arはピリジル、フェニルまたは置換フェニルを示す。R¹は炭素数1～18のアルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキルまたは式

R⁷CONH(CH₂)_n-

(式中、R⁷は炭素数1～18のアルキル、アラルキルまたは置換アラルキルを示し、nは1～4の整数を示す。)により表される基を示す。R²は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。R³は水素、ハロゲン、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキルまたは置換アラルキル、炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数2～18のアルカノイル、ベンゾイルまたは置換ベンゾイルを示す。R⁶は水素、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、フェニル、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～4のアルコキシまたはハロアルコキシを示す。ただし、Aが前記(i)で示される基のとき、Arがフェニ

ルまたは置換フェニル、R¹ が炭素数1～3のアルキルまたはシクロアルキル、R² が水素、R³がハロゲンまたは炭素数1～4のアルキル、かつR⁴ が水素であるかまたはR³とR⁴ が互いに結合して6員環を形成する場合、およびAが前記(iii) で示される基のとき、Arがフェニルまたは置換フェニル、R¹ が炭素数1～3のアルキルまたはシクロアルキル、R² が水素、かつR⁶ が水素、ハロゲンまたは炭素数1～4のアルキル、アルコキシである場合を除く。]により表されるトリアゾロオキサゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩、

【0007】2. 一般式

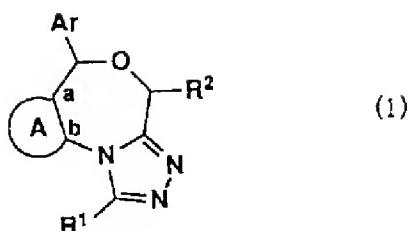


を表す。Arはピリジル、フェニルまたは置換フェニルを示す。R¹ は炭素数1～18のアルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキルまたは式

R⁷ CONH (CH₂)_n -

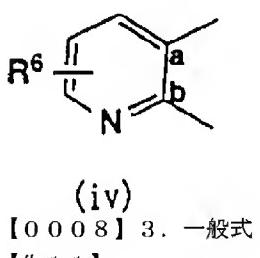
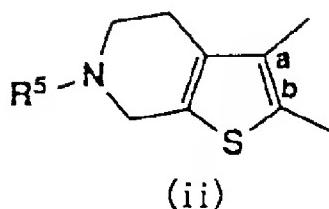
(式中、R⁷ は炭素数1～18のアルキル、アラルキルまたは置換アラルキルを示し、nは1～4の整数を示す。)により表される基を示す。R² は水素または炭素数1～4のアルキルを示す。R³ は水素、ハロゲン、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキルまたは置換アラルキルを示す。R⁴ は水素、ハロゲンまたは炭素数1～5のアルキルを示す。またはR³ とR⁴ が互いに結合して5～7員の炭素環を形成する。R⁵ は水素、炭素数1～18のアルキル、炭素数2～18のアルケニル、炭素数2～18のアルキニル、アラルキル、置換アラルキル、炭素数2～5のアルコキシカルボニル、炭素数2～18のアルカノイル、ベンゾイルまたは置換ベンゾイルを示す。R⁶ は水素、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、フェニル、炭素数1～5のアルキル、炭素数1～4のアルコキシまたはハロアルコキシを示す。]により表されるトリアゾロオキサゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩を含有するPLA₂ 阻害剤、

【化9】



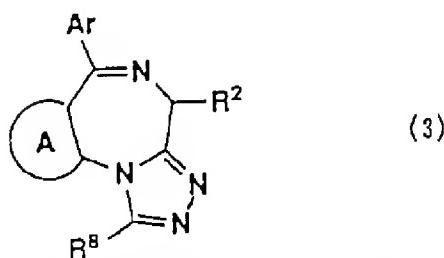
[式中、Aはaおよびbで示された2つの炭素原子とともに基

【化10】



【0008】3. 一般式

【化11】



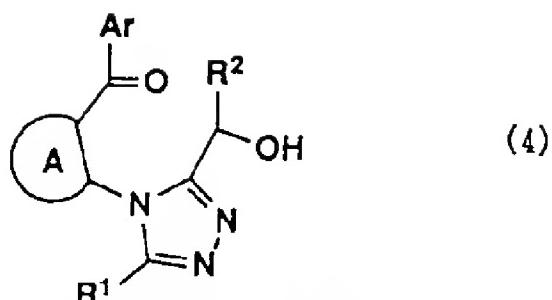
[式中、R⁸ は炭素数6～18のアルキル、アラルキル、置換アラルキル、フェノキシアルキル、置換フェノキシアルキル、または式

R⁷ CONH (CH₂)_n -

(式中、R⁷，nは前記と同義である。)により表される基を示す。他の各記号は前記2に記載の通りである。]により表されるトリアゾロジアゼピン化合物またはその医薬上許容される酸付加塩、および

【0009】4. 一般式

【化12】



(式中、各記号は前記2に記載の通りである。)により表されるトリアゾール化合物またはその医薬上許容される酸付加塩に関する。

【0010】 上記定義および本明細書において、置換フェニルとはハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数1～4のアミノアルキル、アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキル、炭素数1～4のアミノアルコキシ、アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルコキシの少なくとも1個により置換されたフェニルを示す。炭素数1～4のアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどを示し、さらに炭素数5のアルキルとはペンチル、イソペンチル、第3級ペンチルなどを示す。

【0011】 シクロアルキルとは炭素数3～7のシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを示す。アラルキルとはベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシルなどを示す。置換アラルキルとはフェニル核上にハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または任意個のアルカノイルなどを示す。

炭素数2～5のアルコキカルボニルとはメトキカルボニル、エトキカルボニル、プロポキカルボニル、イソプロポキカルボニル、ブトキカルボニル、イソブトキカルボニル、第3級ブトキカルボニルなどを示す。炭素数2～18のアルカノイルとはアセチル、ブロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、ドデカノイル、テトラデカノイル、ヘキサデカノイル、オクタデカノイルなどを示し、これらは適宜分枝鎖を有してもよい。

【0015】 置換ベンゾイルとはフェニル核上にハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、トリフルオロメ

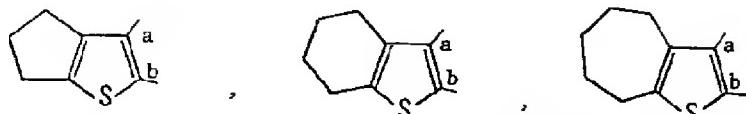
アミノ、水酸基もしくはフェニルにより置換されたアルキルから任意に選ばれる1～3個の置換基を有するアラルキルを示す。

【0012】 フェノキシアルキルとはフェノキシメチル、2-フェノキシエチル、3-フェノキシプロピル、4-フェノキシブチルなどを示す。置換フェノキシアルキルとはフェニル核上がハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、水酸基、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数1～4のアミノアルキル、アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキル、炭素数1～4のアミノアルコキシ、アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルコキシの少なくとも1個により置換されたフェノキシアルキルを示す。

【0013】 炭素数1～18のアルキルとは、前記の炭素数1～5のアルキルの他にヘキシル、ヘプチル、オクチル、2-エチルヘキシル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、オクタデシルなどを示し、これらは適宜分枝鎖を有してもよい。ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示す。炭素数2～18のアルケニルとはビニル、プロペニル、1-ブテンイル、2-ブテンイル、2-ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、1, 5-ジメチル-4-ヘキセニル、ゲラニル、オクタデセニル、リナリルなどを示す。炭素数2～18のアルキニルとはエチニル、1-プロピニル、2-ブロピニル、3-メチル-1-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、ヘプチニル、3-オクチニル、ドデシニル、ペンタデシニルなどを示す。

【0014】 炭素数1～4のアルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシなどを示す。R³とR⁴が互いに結合して形成される5～7員の炭素環とは、次のものを示す。

【化13】



チル、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシまたは任意個のアルカノイルアミノ、水酸基もしくはフェニルにより置換されたアルキルから任意に選ばれる1～3個の置換基を有するベンゾイルを示す。ハロアルキルとはフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーカロオロエチルなどを示す。ハロアルコキシとはフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロエトキシなどを示す。

【0016】 炭素数1～4のアミノアルキルとはアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル

などを示す。アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアルキルとはメチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチルなどを示す。炭素数1～4のアミノアルコキシとはアミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロポキシ、アミノブロキシなどを示す。アミノ基が炭素数1～4のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルコキシとはメチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、メチルアミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシなどを示す。アルカノイルアミノとはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどを示し、任意個のアルカノイルアミノ、水酸基もしくはフェニルにより置換されたアルキルとはアセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチルなどを示す。

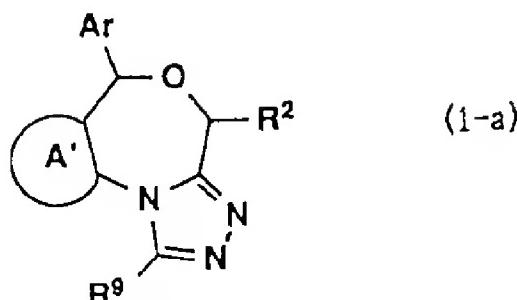
【0017】本発明化合物の製薬上許容される塩としては塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸などの無機塩との塩、またはマレイン酸、スマール酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、酢酸、乳酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩があげられる。また本発明化合物中、不斉炭素を有する場合は、その光学活性体、そのジアステレオ異性体、またはそれらの混合物も本発明は包含する。さらに、位置異性体をも包含する。

【0018】本発明の化合物のうち、一般式(1)で表される化合物はさらに(1-a)、(1-b)、(1-c)および(1-d)に、一般式(3)で表される化合物は(3-a)、(3-b)、(3-c)および(3-d)に、一般式(4)で表される化合物は(4-a)、(4-b)、(4-c)および(4-d)に各々分類され、それらの製造法を以下に詳細に説明する。

【0019】方法A

一般式(1)で表される化合物中、一般式

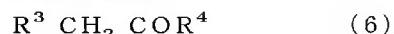
【化14】



(式中、A'は基(i)または(ii)を示し、R⁹は炭素数1～18のアルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換アルキル、フェノキシアルキルまたは置換フェノキシアルキルを示す。他の各記号は前記と同義である。)により表される化合物は、たとえば次のような方法によって合成される。すなわち、一般式

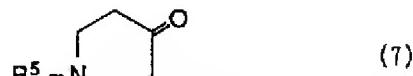


(式中、Arは前記と同義である。)により表される化合物と一般式



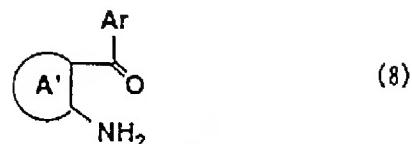
(式中、R³、R⁴は前記と同義である。)により表される化合物、または一般式

【化15】

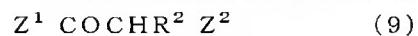


(式中、R⁵は前記と同義である。)により表される化合物を硫黄の存在下に、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、トルエン、ベンゼン、キシレン等の溶媒中、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等の塩基を触媒として用いて、室温から100°Cで反応させ、一般式

【化16】

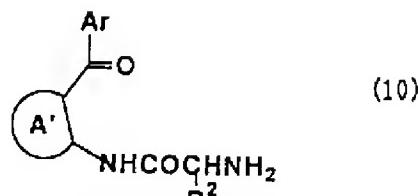


(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミノケトンを製造する。さらに、(a)一般式



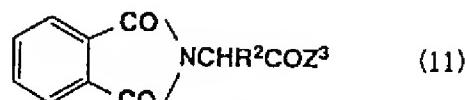
(式中、Z¹、Z²は同一または異なる塩素、臭素等のハロゲンを示し、R²は前記と同義である。)により表される化合物をアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、冷却下、室温または加温下に反応させて、N-ハロアセチル体とし、必要により、さらにヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を反応させて、N-ヨウドアセチル体とし、その後のアンモニアを反応させて、一般式

【化17】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるN-グリシル体を得る。または、(b)一般式

【化18】

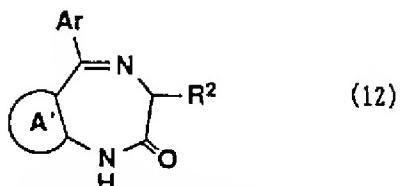


(式中、Z³は塩素、臭素等のハロゲンを示し、R²は前記と同義である。)により表される化合物を反応させ

てアセチル体とした後、ヒドラジンヒドロアート等を用いて常法により保護基を除去することによっても一般式(10)の化合物が得られる。

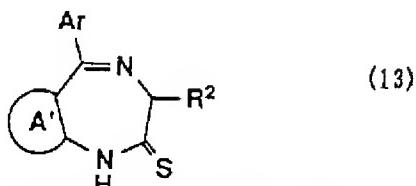
【0020】このようにして得られるN-グリシル体を反応に不活性な溶媒(エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)中、好ましくは酢酸、プロピオン酸、シリカゲル等の弱酸触媒の存在下に室温または加熱下に脱水閉環反応に付すことにより、一般式

【化19】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。この一般式(12)の化合物にチオ化試薬を反応させ、一般式

【化20】

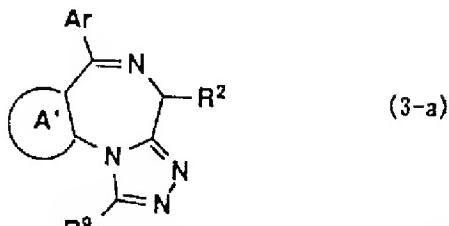


(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。さらに、(a)一般式(13)の化合物と一般式



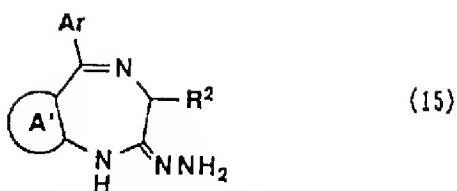
(式中、 R^9 は前記と同義である。)により表される化合物とを反応させることによって一般式

【化21】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるトリアゾロジアゼピン化合物を得る。または(b)一般式(13)の化合物にヒドラジン水和物を反応させて得られる一般式

【化22】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物に一般式



(式中、 R^9 は前記と同義である。)により表される化合物もしくはその反応誘導体、または一般式



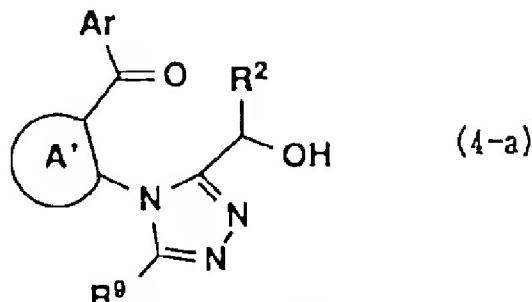
[式中、 R' は炭素数1～5個のアルキル(メチル、エチル等)を示し、 R^9 は前記と同義である。]により表される化合物を反応させることによって一般式(3-a)の化合物が得られる。

【0021】上記方法中、チオ化試薬としては、五硫化リシン、Lawesson試薬[2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィッド]などがあげられ、一般式(16)の化合物の反応性誘導体としては、カルボン酸ハライド(カルボン酸クロリド、カルボン酸プロミドなど)、カルボン酸無水物、混合酸無水物(低級アルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物など)、低級アルキルエステル(メチルエステル、エチルエステルなど)、活性エステル(ベンジルエステル、p-ニトロベンジルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステルなど)があげられる。一般式(12)の化合物とチオ化試薬との反応は、通常反応に不活性な溶媒(ピリジン、ジメチルアニリン、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサンなど、またはその混合溶媒)中、30～100°Cで進行する。一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物との反応は、通常反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコールなど)中、有機酸(酢酸、プロピオン酸など)、無機酸(塩酸、硫酸など)またはシリカゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で進行する。一般式(13)の化合物とヒドラジンまたはその水和物との反応は、通常反応に不活性な溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、テトラヒドロフランなど)中、0～40°Cで進行する。

【0022】一般式(15)の化合物と一般式(16)の化合物もしくはその反応性誘導体または一般式(17)の化合物との反応は、反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、好ましくは有機酸(酢酸、プロピオン酸など)、無機酸(塩酸、硫酸、リン酸など)またはシリ

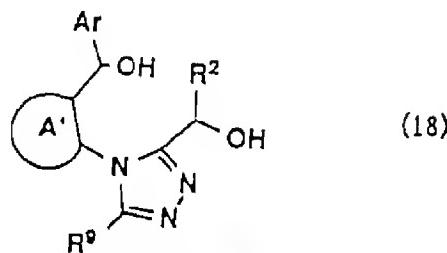
カゲルの存在下に室温から用いた溶媒の還流温度で進行する。得られた一般式 (3-a) の化合物を無機酸(塩酸、硫酸など)で加水分解後、亜硝酸水溶液と反応させて一般式

【化23】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。一般式 (4-a) の化合物を適當な溶媒(メタノール、エタノールなど)に溶解し、適當な還元剤(水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウムなど)で還元すると一般式

【化24】

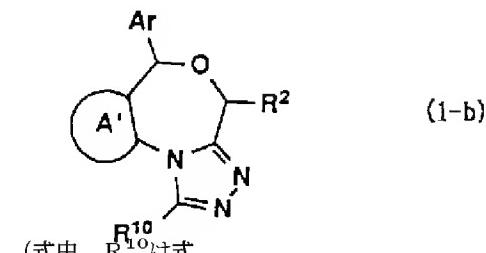


(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物が得られる。この一般式 (18) の化合物を不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)中、好ましくは塩酸、硫酸などの強酸触媒の存在下に、加熱下に脱水閉環反応に付すことにより、一般式 (1-a) で表される化合物が得られる。

【0023】方法B

一般式 (1) で表される化合物中、一般式

【化25】



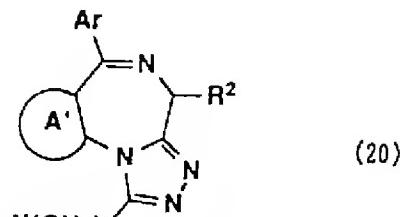
(式中、R¹⁰は式
R⁷CONH(CH₂)_n- (2)
を示し、R⁷および他の各記号は前記と同義である。)により表される化合物は次のような方法によって合成される。方法Aによって得られる一般式 (15) の化合物

に一般式



(式中、Wはフタルイミド、2,3-ジフェニルマレイミド、ジチアスクシミドなどの保護基で保護されたアミンを、Z⁴は塩素、臭素等のハロゲンを示し、nは前記と同義である。)により表される化合物を反応させてアセチル体とする。得られたアセチル体を反応に不活性な溶媒(エタノール、プロパン、イソプロピルアルコール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなど)中、好ましくは酢酸、プロピオン酸、シリカゲルなどの弱酸触媒の存在下に、室温または加熱下に脱水閉環反応に付し、さらに常法に従って保護基を除去することによって、一般式

【化26】

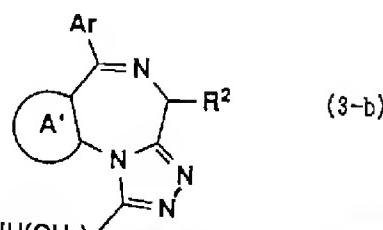


(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。

【0024】得られた一般式 (20) の化合物に一般式 R⁷COOH (21)

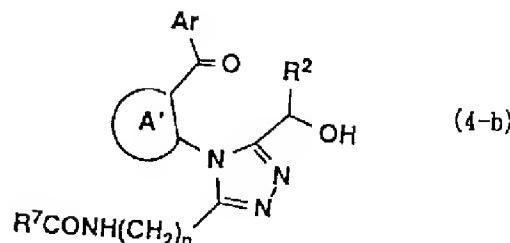
(式中、R⁷は前記と同義である。)により表される化合物もしくはその反応性誘導体を、反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)中、室温から用いた溶媒の還流温度で反応に付すことによって一般式

【化27】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。この一般式の化合物を一般式 (1-a) の化合物の合成方法Aに示したトリアゾロオキサゼビン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

【化28】



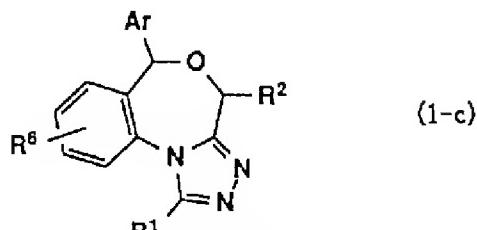
R⁷CONH(CH₂)_n

(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるトリアゾール化合物を経て、一般式(1-b)の化合物が得られる。

【0025】方法C

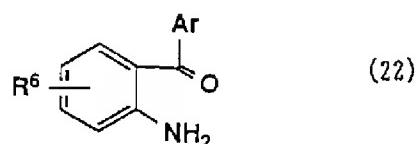
一般式(1)の化合物のうち、一般式

【化29】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物は、たとえば以下に示す方法で合成される。すなわち、一般式

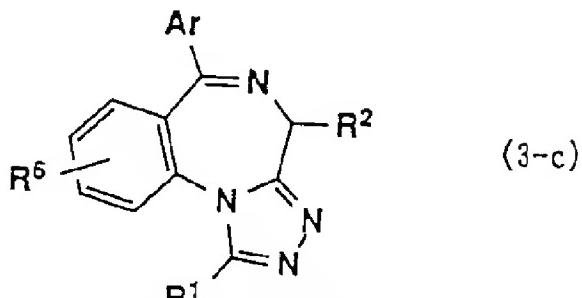
【化30】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるトリアゾール化合物を経て、一般式(1-c)で表される化合物が得られる。

(式中、Ar, R⁶は前記と同義である。)により表される2-アミノベンゾフェノンを、上記合成方法AまたはBに示したトリアゾロジアゼピン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

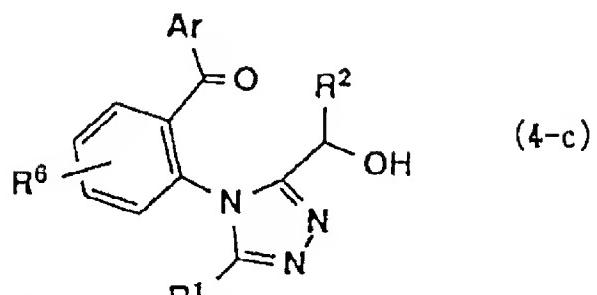
【化31】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物が得られる。

【0026】さらに、一般式(3-c)で表される化合物を合成方法AまたはBに示したトリアゾロオキサゼピン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

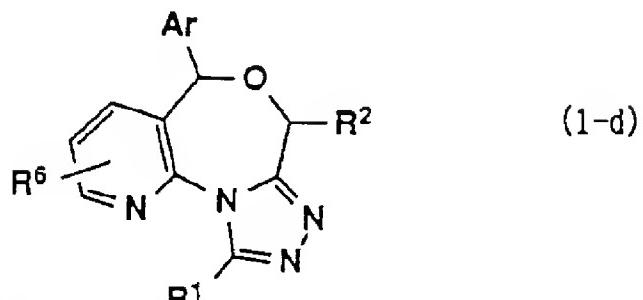
【化32】



【0027】方法D

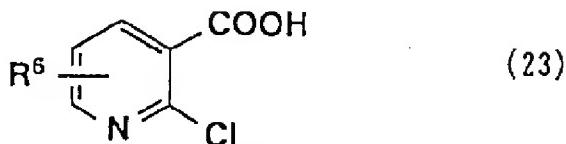
一般式(1)の化合物のうち、一般式

【化33】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物は、たとえば以下に示す方法で合成される。すなわち、一般式

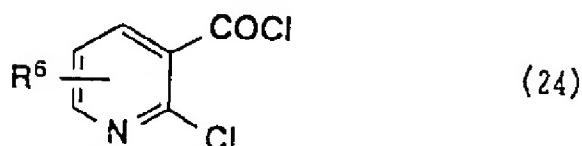
【化34】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を反応に不活性な溶媒(トルエン、ベンゼン、キ

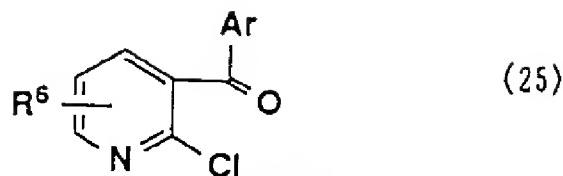
シレン、ジクロロエタンなど)に溶解し、塩化チオニルを反応させることによって、一般式

【化35】



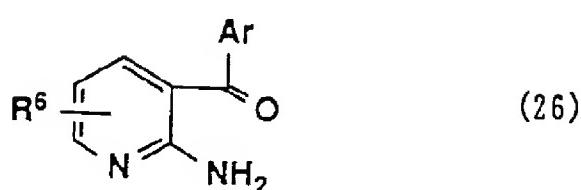
(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。さらに、ArHで表される化合物を反応に不活性な溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタン、ニトロベンゼンなど)に溶解し、適当なLewis酸触媒存在下で一般式(24)で表される化合物と反応させると、一般式

【化36】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物を得る。さらに、一般式(25)の化合物を反応に不活性な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレンなど)中、アンモニアの存在下、150~200°C、好ましくは180°Cにて置換反応に付すことにより、一般式

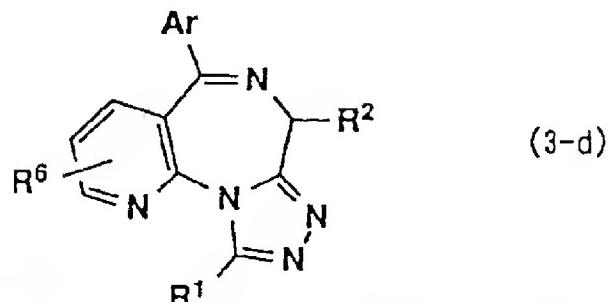
【化37】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるアミノケトン体が得られる。この一般式(26)で表される化合物を、上記合成方法AまたはBに示したトリア

ゾロジアゼビン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

【化38】

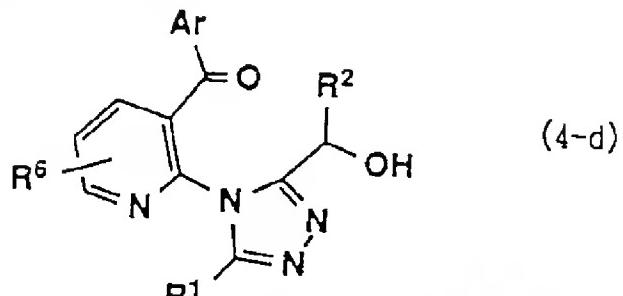


(式中、各記号は前記と同義である。)により表される化合物が得られる。

【0028】さらに、一般式(3-d)で表される化合

物を合成方法AまたはBに示したトリアゾロオキサゼビン環を形成する一連の反応に付すと、一般式

【化39】



(式中、各記号は前記と同義である。)により表されるトリアゾール化合物を経て一般式(1-d)で表される化合物が得られる。このようにして得られた一般式(1)、(3)および(4)の化合物は再結晶、クロマトグラフィーなどそれ自体公知の方法により、反応混合

物から分離、精製することができる。

【0029】一般式(1)、(3)および(4)で表される化合物は常法により、無機酸または有機酸と処理することにより、前記した医薬上許容される塩にすることができる。本発明化合物中、不斉炭素を有する場合に

は、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発物質を使用することによっても製造することができる。個々のジアステレオ異性体は分別結晶またはクロマトグラフィーにより精製できる。

【0030】

【作用および発明の効果】本発明の化合物およびそれらの塩は、下記試験で示されるように、PLA₂ 阻害作用、IL-1 産生抑制作用およびカラゲニン足浮腫抑制作用を有し、炎症、アレルギーなどの疾患の治療および予防のための医薬として有用である。以下に試験例を示すが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

【0031】試験例1：PLA₂ 阻害活性

PLA₂ 源として、ヘビ毒由来（II型）PLA₂（シグマ社製）を用いた。塩化カルシウム、トリス-塩酸緩衝液（pH 7.5）がそれぞれ4 mM、100 mMの終濃度になるように調整した液に、上記酵素溶液0.02 mL（0.03 U）とあらかじめ調整した被検液（最終濃度が1 mM、0.5 mM、0.1 mM、0.05 mM および0.01 mMからなる）を0.02 mLを加え、37°Cで1時間プレインキュベーションした。次に基質

[1試験当たり0.1 μmol（0.045 μCi）]になるように調整した液（L-3-ホスフェチジルコリン-2-[1-¹⁴C]アラキドニル-1-ステアロイルのエタノール-トルエン（1:1）溶液（アマシャム社製））を非ラベルのL-1-ホスファチジルコリン（TypeX-E：シグマ社製）で希釈したもの]を0.01 mL加え全量を0.25 mLとし、反応を開始させ、37°C、20分間インキュベーションした。2 mLのドールズ（Dole's）試薬（イソプロピルアルコール：n-ヘプタン：1N硫酸=40:10:1）を加えて反応を停止させ、遊離したアラキドン酸を抽出するため、n-ヘプタンと水を1 mLずつ加え、30秒間ボルテクスミキサーで攪拌した。静置後、上層1 mLを2 mLのn-ヘプタンと100 mgのケイ酸が入った試験管に移し、ボルテクスミキサーで40秒間攪拌し、室温下、2000回転/分、10分間遠心した。上清1 mLをバイアル瓶に取り、ACS-2（アマシャム社製）4 mLを加え、液体シンチレーションカウンターで測定した。試験は1群2バイアルで行った。PLA₂ 阻害率は下記の式より求めた。

【数1】

$$\text{PLA}_2 \text{ 阻害率 (\%)} =$$

$$\left(1 - \frac{\text{薬物群の放射活性(dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性(dpm)}}{\text{溶媒群の放射活性(dpm)} - \text{酵素非添加群の放射活性(dpm)}} \right) \times 100$$

【0032】試験例2：カラゲニン(Carrageenin) 足浮腫に対する作用

ワインター（Winter）らの方法（Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544~547(1962)）によった。18時間絶食した雄性Donryuラットを1群5匹用いた。被検液を経口投与（25 mL/kg）して1時間後、1%カラゲニン溶液0.05 mLを右後肢足皮下に投与し、さらに3時間後に足容積を測定した。作用は起炎物質投与前に対する増加分を求め、対照群に対する抑制率で表した。

【0033】試験例3：IL-1 産生抑制作用

IL-1活性は、オッペンハイム（Oppenheim）らの方法〔フェデレーション・プロシーディングズ（Fed. Proc.）、41巻、257頁（1982）〕により測定した。すなわち、BALB/cマウスの腹腔マクロファージに被検薬を加えて37°Cで24時間培養した。この培養上清をフィトヘマグルチニン（phytohemagglutinin）とともに、1.5×10⁶のC57BL/6マウスの胸腺細胞に加えて37°Cで72時間培養した。培養後、0.5 μL [³H]チミジン（[メチル-³H]-チミジン5 Ci/mmol）を加えて、5時間後にトリチウム（³H）の濃度（cpm）を測定した。阻害活性は対照群に対する抑制率で表した。

【0034】

【実施例】以下、参考例および実施例をあげて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

【0035】参考例1

4-メトキシシアノアセトフェノン8.9 gおよび硫黄1.6 gをジメチルホルムアミド200 mLに懸濁し、氷冷下、ブチルアルデヒド36.1 gを加える。次いで、トリエチルアミン50.6 gを加え、攪拌下、50~55°Cで1.5時間反応する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチル1500 mLにて抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、濾液を減圧濃縮し、ヘキサン-イソプロピルエーテル（4:1）より晶出させると、黒褐色結晶として2-アミノ-5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-1-オフェン110 gを得る。上記化合物110 gをクロロホルム400 mLに溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド50.1 gを加え、攪拌下、1時間加熱還流する。冷後、反応液を5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、イソプロピルエーテルで晶出させると、褐色結晶として2-クロロアセチルアミノ-5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-1-オフェン125 gが得られる。

【0036】上記クロロアセチル化合物125 gおよび

ヨウ化ナトリウム 6.2 g をテトラヒドロフラン 500 ml に懸濁し、攪拌下、2 時間加熱還流する。反応液を -50°C に冷却し、液体アンモニア約 100 ml を攪拌下一度に加える。反応液は 2 時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコール 500 ml に溶解し、酢酸 26.7 g を加え、攪拌下、14 時間加熱還流する。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 500 ml に溶解し、5% 炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル (5:1) で晶出させると、黄色結晶として 7-エチル-1,3-ジヒドロ-5-(4-メトキシフェニル)-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オン 5.2 g が得られる。上記ジアゼピン体 5.2 g をジクロロメタン 500 ml に溶解し、五硫化リン 4.6 g を加え、攪拌下、3 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると、油状物として 7-エチル-5-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-チオニンを得る。上記チオニン体をメタノール 600 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、100% ヒドラジン・ヒドロアート 2.5 ml を加え、室温下 1 時間攪拌する。減圧濃縮後、残査をイソプロピルエーテルで晶出させると、赤褐色結晶の 7-エチル-2-ヒドラジノ-5-(4-メトキシフェニル)-3H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン 3.9 g を得る。

【0037】参考例 2

4-メチルシアノアセトフェノン 120 g および硫酸 24.2 g をジメチルホルムアミド 300 ml に懸濁し、ブチルアルデヒド 54.4 g を加える。次いで、トリエチルアミン 76.3 g を加え、攪拌下、70°C で 1.5 時間反応する。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、濾液を減圧濃縮すると、黒褐色結晶として 2-アミノ-5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)チオフェン 244 g を得る。上記化合物 244 g をクロロホルム 1200 ml に溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド 112 g を加え、1 時間室温攪拌する。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮して得られた残査をテトラヒドロフラン 1000 ml に懸濁し、ヨウ化ナトリウム 149 g を加え、攪拌下 2 時間加熱還流する。反応液を -50°C に冷却し、液体アンモニア約 1200 ml を攪拌下一度に加える。反応液は 2 時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧濃縮し、残留物をイソプロピルアルコール 1200 ml に溶解し、酢酸 7.2 g を加え、攪拌下、70°C で 14 時間反応させる。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム

1000 ml に溶解し、5% 炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付すことで 7-エチル-1,3-ジヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-オン 2.5 g を得る。

【0038】上記ジアゼピン体 2.5 g をクロロホルム 300 ml に溶解し、五硫化リン 7.5 g を加え、攪拌下 3 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると、橙色結晶として 7-エチル-5-(4-メチルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-2-チオン 2.0 g を得る。上記チオニン体 2.0 g をメタノール 100 ml に懸濁し、100% ヒドラジン・ヒドロアート 3.2 g を加え、室温下 0.5 時間攪拌する。減圧濃縮すると赤褐色結晶として 7-エチル-2-ヒドラジノ-5-(4-メチルフェニル)-3H-チエノ [2,3-e] [1,4] ジアゼピン 1.8 g を得る。

【0039】参考例 3

2-アミノベンゾフェノン 2.5 g をクロロホルム 250 ml に溶解し、攪拌下、クロロアセチルクロライド 17.2 g を加え、1 時間加熱還流する。反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をテトラヒドロフラン 250 ml に懸濁し、ヨウ化ナトリウム 28.6 g を加え、攪拌下、2 時間加熱還流する。反応液を -50°C に冷却し、液体アンモニア約 50 ml を、攪拌下、一度に加える。反応液は 2 時間かけて室温まで昇温させる。アスピレータで脱アンモニア後、減圧蒸留し、酢酸エチル 250 ml を加える。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残留物をイソプロピルアルコール 300 ml に溶解し、酢酸 9.1 g を加え、攪拌下、14 時間加熱還流する。減圧濃縮後、残留物をクロロホルム 300 ml に溶解し、5% 炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残留物に酢酸エチル 100 ml を加えて晶出させると、結晶として 1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン 2.1 g を得る。上記ジアゼピン体 1.8 g をジオキサン 150 ml に溶解し、五硫化リン 6.8 g を加え、攪拌下、2 時間加熱還流する。冷後、5% 炭酸水素ナトリウム水および食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮すると白色結晶として 1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-チオン 1.0.6 g を得る。上記チオニン体 5.5 g をメタノール 50 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、100% ヒドラジン・ヒドロアート 2.1 ml を加え、室温下、3 時間攪拌する。減圧濃縮後、油状物としてヒドラゾノ体 5.0 g を得る。

【0040】一般式（3）で表される化合物は次のようにして得ることができる。

実施例1

参考例1で得られたヒドラゾノ体5 gをクロロホルム100m1に懸濁し、n-ドデカノイルクロライド4.2gを加え、室温下1時間攪拌する。5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査をトルエン100m1に溶解し、攪拌下、酢酸1.25m1を加え、攪拌下1時間加熱還流する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。得られる残査をイソプロピルエーテルで晶出させると、白色結晶として2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン7.8gを得る。

【0041】実施例2

ジクロロメタン700m1に無水塩化アルミニウム7.8.1gを加えて懸濁させた溶液に、氷冷攪拌下、n-ブチルメルカプタン106m1を滴下する。次いで、氷冷攪拌下、実施例1で得られる2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン40gを加える。20時間室温攪拌後、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すと結晶として2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン20gが得られる。融点164.5~166.5℃

【0042】実施例3

参考例2で得られたヒドラゾノ体6gを50m1のクロ

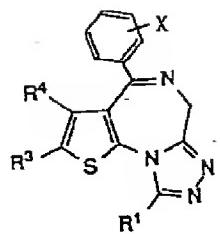
ロホルムに懸濁し、ステアリン酸クロライド6.7gを加え、1時間室温攪拌する。5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査をトルエン100m1に溶解し、攪拌下、酢酸1.25m1を加え、攪拌下1時間加熱還流する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す、得られた油状物を酢酸エチル-ヘキサンで晶出させると、白色結晶として2-エチル-9-ヘプタデシル-4-(4-メチルフェニル)-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピンを得る。融点78~80℃

【0043】実施例4

参考例3で得られたヒドラゾノ体5.0gを50m1のクロロホルムに懸濁し、n-ドデカノイルクロライド5.8gを加え、1時間室温攪拌する。5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査をトルエン50m1に溶解し、攪拌下、酢酸1.5m1を加え、攪拌下、1時間加熱還流する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後、減圧濃縮する。残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付す、得られた油状物をヘキサンで晶出させると、白色結晶として6-フェニル-1-ウンデシル-4H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ベンゾジアゼピン3.4gを得る。融点76~77℃同様に下記の表1~表3に示す一般式（3）で表される化合物が得られる。以下に示す表中、Meはメチルを、Etはエチルを、i-Buはイソブチルを、Phはフェニルをそれぞれ意味する。

【0044】

【表1】



実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(℃)
5	H	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
6	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	oil
7	2-Cl	C ₉ H ₁₉		-(CH ₂) ₄ -	oil
8	"	C ₁₁ H ₂₃		"	oil
9	"	C ₁₅ H ₃₁		"	69~71
10	"	C ₁₇ H ₃₅		"	oil
11	"	C ₉ H ₁₉	CH ₃	CH ₃	oil
12	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	63~65
13	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	86~88
14	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
15	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	oil
16	"	C ₉ H ₁₉	Et	H	oil
17	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
18	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
19	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
20	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	125~128
21	3-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	oil
22	"	C ₉ H ₁₉	"	"	oil
23	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
24	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil

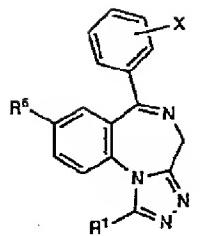
【0045】

【表2】

実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点 (°C)
25	4-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	141~143
26	"	C ₉ H ₁₉	"	"	oil
27	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	54~56
28	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	62~64
29	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
30	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	oil
31	"	CH ₂ NHCOC ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
32	"	C ₁₁ H ₂₃	-{(CH ₂) ₄ -}		oil
33	"	C ₁₅ H ₃₁		"	oil
34	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	63~65
35	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
36	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
37	"	C ₉ H ₁₉	"	"	oil
38	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
39	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
40	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
41	2-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	129~131
42	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	
43	4-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	115~8
44	"	C ₇ H ₁₅	"	"	oil
45	"	C ₉ H ₁₉	"	"	oil
46	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	80~3
47	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
48	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	oil
49	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
50	4-Me ₂ N(CH ₂) ₂ -O	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
51	"	PhO(CH ₂) ₂	Et	"	129~131
52	4-CH ₃	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
53	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
54	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	"	68~71

【0046】

【表3】



実施例No	X	R ¹	R ⁶	物理化学的性質 融点(℃)
55	2-Cl	C ₁₁ H ₂₃	Cl	81-83 (3/2H ₂ O)
56	2-Cl	C ₁₅ H ₃₁	Cl	91-93
56a	4-Cl	C ₇ H ₁₅	H	151-153
56b	4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	H	97-98
56c	4-Cl	C ₁₅ H ₃₁	H	95-97
56d	4-Cl		H	63-65

【0047】一般式(4)で表される化合物は次のようにして合成できる。

実施例57

実施例1で得られる2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン8.0gを水200m1に懸濁し、硫酸7.6m1を加え、80℃で2時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム7.6gを水25m1に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、80℃で3時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、油状物として5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン11gを得られる。

【0048】実施例58

実施例2で得られる2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-6H-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン20gをジオキサン300m1に溶解し、さらに水300m1、硫酸12m1を加え、80℃で2時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム30gを水100m1に溶解した溶液をゆっくり滴下し、80℃で3時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、油状物として5-エチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン11gを得る。

【0049】実施例59

実施例3で得られた2-エチル-9-ヘプタデシル-4-(4-メチルフェニル)-チエノ〔3, 2-f〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ジアゼピン6gをジオキサン60m1に溶解し、さらに水60m1、硫酸2.9m1を加え、80℃で2時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム7.6gを水25m1に溶解した溶液をゆっくり滴下し、80℃で3時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると白色結晶として5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-(5-ヘプタデシル-3-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン0.6gを得る。融点68~69℃

【0050】実施例60

実施例4で得られた6-フェニル-1-ウンデシル-4H-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕〔1, 4〕ベンゾジアゼピン3.2gをジオキサン30m1に溶解し、さらに水30m1、硫酸2.1m1を加え、60℃で1時間攪拌する。亜硝酸ナトリウム5.5gを水

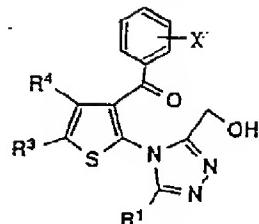
20 ml に溶解した溶液をゆっくりと滴下し、70°Cで2時間攪拌する。冷後、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、油状物として2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1, 2, 4

-トリアゾロ-4-イル)ベンゾフェノン0.4 gを得る。融点111~112°C

同様に下記の表4~表7に示す一般式(4)で表される化合物が得られる。

【0051】

【表4】



実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
61	H	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	99~101
62	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	130~132
63	2-Cl	C ₉ H ₁₉	-(CH ₂) ₄ -		oil
64	"	C ₁₁ H ₂₃	"		150~152(HCl)
65	"	C ₁₅ H ₃₁	"		89~91(HCl, 1/2H ₂ O)
66	"	C ₁₇ H ₃₅	"		oil
67	"	C ₉ H ₁₉	CH ₃	CH ₃	oil
68	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	87~89
69	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	77~79
70	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
71	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	oil
72	"	C ₉ H ₁₉	Et	H	oil
73	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
74	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
75	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
76	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	143~145
77	3-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	148~150
78	"	C ₉ H ₁₉	"	"	80~81
79	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	109~110
80	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	70~71

【0052】

【表5】

実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
81	4-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	91~93
82	"	C ₉ H ₁₉	"	"	130~131(1/2H ₂ O)
83	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	118~119
84	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	59~61
85	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
86	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	oil
87	"	CH ₂ NHCOC ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
88	"	C ₁₁ H ₂₃	-(CH ₂) ₄ -	"	oil
89	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
90	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	83~85
91	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	71~72
92	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	70~71(3/2H ₂ O)
93	"	C ₄ H ₉	"	"	oil
94	"	C ₉ H ₁₉	"	"	oil
95	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	oil
96	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
97	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
98	2-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	118~120
99	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	
100	4-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	137~139
101	"	C ₄ H ₉	"	"	oil
102	"	C ₅ H ₁₁	"	"	105~107
103	"	C ₇ H ₁₅	"	"	oil
104	"	C ₉ H ₁₉	"	"	92~94
105	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	70~72
106	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	oil
107	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	oil
108	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil

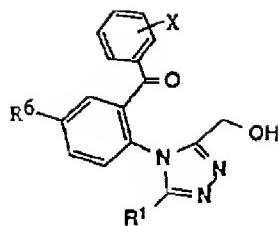
【0053】

【表6】

実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
109	4-Me ₂ N(CH ₂) ₂ -O-	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
110	"	PhO(CH ₂) ₂	Et	"	128~130
111	4-CH ₃	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
112	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	oil
113	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	"	60~62

【0054】

【表7】



実施例No	X	R ¹	R ⁶	物理化学的性質 融点(℃)
114	2-Cl	C11H23	Cl	oil
115	2-Cl	C15H31	Cl	oil

【0055】一般式(1)で表される化合物は次のようにして合成できる。

実施例116

実施例57で得られる5-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1,2,4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン4.4gをエタノール100mlに溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム0.16gを加え、1時間室温攪拌する。エタノール留去後、5%炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査にトルエン100mlを加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると、白色結晶として2-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ-[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[3,4-c] [1,4]オキサゼピン1.64gが得られる。融点91~93℃

【0056】実施例117

実施例58で得られる5-エチル-3-(4-ヒドロキシベンゾイル)-2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1,2,4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン11gをエタノール60mlに溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム431mgを加え、1時間室温攪拌する。エタノール留去後、残査に5%炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査にトルエン150mlを加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、得られる油状物をイソプロピルエーテル-酢酸エチル(4:1)で晶出させると、白

褐色結晶として2-エチル-4-(4-ヒドロキシフェニル)-9-ウンデシル-4H, 6H-チエノ-[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[3,4-c] [1,4]オキサゼピン6.5gを得る。融点96~98℃

【0057】実施例118

実施例59で得られる5-エチル-3-(4-メチルベンゾイル)-2-(5-ヘプタデシル-3-ヒドロキシメチル-1,2,4-トリアゾロ-4-イル)チオフェン3gをエタノール30mlに溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム0.1gを加え、1時間室温攪拌する。エタノール留去後、残査に5%炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査にトルエン120mlを加える。攪拌下加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンで晶出させると白色結晶として2-エチル-9-ヘプタデシル-4-(4-メチルフェニル)-4H, 6H-チエノ-[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[3,4-c] [1,4]オキサゼピン0.9gを得る。融点83~84℃

【0058】実施例119

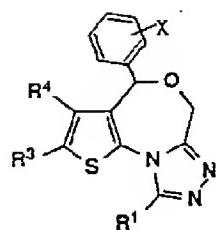
実施例60で得られる2-(3-ヒドロキシメチル-5-ウンデシル-1,2,4-トリアゾロ-4-イル)ベンゾフェノン2.7gをエタノール30mlに溶解し、攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム240mgを加え、2時間室温攪拌する。エタノール留去後、残査に5%炭酸水素ナトリウム水を加え、遊離する油状物を酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮し、残査にトルエン150mlを加える。攪拌下、加熱還流し、反応が終了するまで硫酸をゆっくりと滴下する。冷後、5%炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。濾別後、減圧濃縮した残査をシリカゲ

ルクロマトグラフィーに付し、得られた油状物をヘキサンから晶出させると、白色結晶として6-フェニル-1-ウンデシル-4H, 6H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a][4, 1]ベンゾオキサゼピン1gを得る。融点83~84°C

同様に下記の表8~表15に示す一般式(1)で表される化合物が合成できる。

【0059】

【表8】



実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
120	H	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	oil
121	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	75~78
122	2-Cl	C ₉ H ₁₉		-(CH ₂) ₄ -	111~113
123	"	C ₁₁ H ₂₃		"	65~67
124	"	C ₁₅ H ₃₁		"	76~78
125	"	C ₁₇ H ₃₅		"	73~74
126	"	C ₉ H ₁₉	CH ₃	CH ₃	83~84
127	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	93~95
128	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	63~65
129	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	93~95(HCl)
130	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	115~117
131	"	C ₉ H ₁₉	Et	H	113~114(HCl)
132	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	88~89(HCl, 1/4H ₂ O)
133	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	119~121(HCl)
134	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	116~119(HCl)
135	"	PhO(CH ₂) ₂	"	"	126~128
136	3-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	90~92
137	"	C ₉ H ₁₉	"	"	86~87
138	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	74~76
139	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	76~77

【0060】

【表9】

実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
140	4-Cl	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	128~130
141	"	C ₉ H ₁₉	"	"	131~131(1/2H ₂ O)
142	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	107~108
143	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	115~117
144	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	108~109(H ₂ O)
145	"	i-BuPh(CH ₂) ₃	"	"	108~109
146	"	CH ₂ NHCOC ₁₁ H ₂₃	"	"	98~99
147	"	C ₁₁ H ₂₃	-(CH ₂) ₄ -		158~160(HCl)
148	"	C ₁₅ H ₃₁	"		121~123(HCl)
149	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	78~81
150	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	68~69
151	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	65~66
152	"	CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	"	71~73
153	"	C ₄ H ₉	"	"	135~137(HCl)
154	"	C ₉ H ₁₉	"	"	69~70
155	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	60~62
156	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	83~85
157	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	90~92
158	2-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	120~121
159	"	C ₁₁ H ₂₃	"	"	55~56
160	4-CH ₃ O	PhO(CH ₂) ₂	Et	H	111~113
161	"	C ₄ H ₉	"	"	101~103
162	"	C ₆ H ₁₁	"	"	113~115
163	"	C ₇ H ₁₅	"	"	106~108
164	"	C ₉ H ₁₉	"	"	106~108
165	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	93~95
166	"	C ₁₇ H ₃₅	"	"	85~87
167	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	H	57~58
168	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	66~67(1/2H ₂ O)

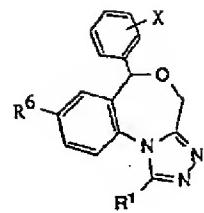
【0061】

【表10】

実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点(°C)
169	4-Me ₂ N(CH ₂) ₂ -O	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	79~80(1/4H ₂ O)
170	2-CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₃	H	oil
171	"	PhO(CH ₂) ₂	Et	"	133~135
172	4-CH ₃	C ₁₁ H ₂₃	Et	H	77~78
173	"	C ₁₅ H ₃₁	"	"	69~70
174	"	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	"	71~73

【0062】

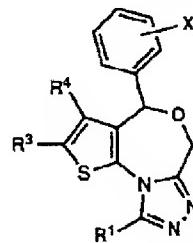
【表11】



実施例No	X	R ¹	R ⁶	物理化学的性質 融点 (°C)
175	2-Cl	C ₁₁ H ₂₃	Cl	124~125
176	2-Cl	C ₁₅ H ₃₁	Cl	95~96
177	4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	H	87~89

【0063】

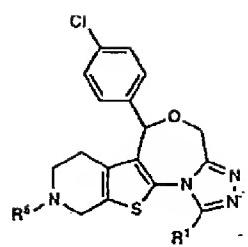
【表12】



実施例No	X	R ¹	R ³	R ⁴	物理化学的性質 融点 (°C)
178	2-Cl	CH ₃	4-i-BuPh(CH ₂) ₂ -	H	85-87
179	4-OCH ₃	C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₃₃	H	56-57
180	4-OCH ₃	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₆ H ₃₃	H	56-58
181	4-OCH ₃	C ₁₇ H ₃₅	C ₁₆ H ₃₃	H	79-81
182	4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	CH ₃	CH ₃	87-89
183	4-Cl	4-i-BuPhCH ₂	CH ₃	CH ₃	141-143
184	4-Cl	4-i-BuPh(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	146-148
185	4-Cl	4-i-BuPh(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	87-89
186	4-Cl	4-i-BuPh(CH ₂) ₅	CH ₃	CH ₃	102-103

【0064】

【表13】



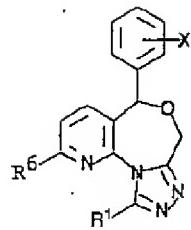
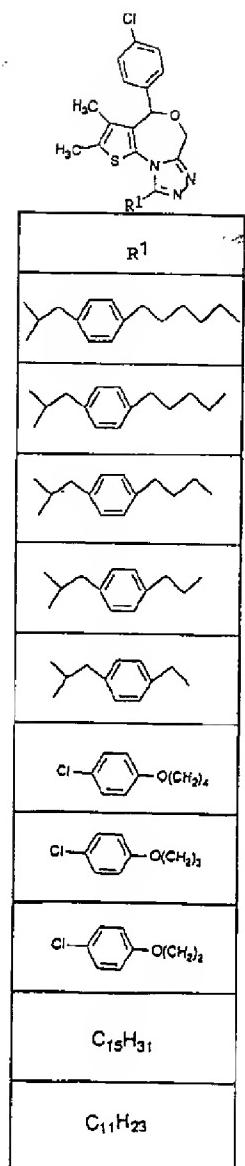
実施例No	R¹	R⁵	物理化学的性質 融点 (℃)
187	C ₁₁ H ₂₃	H ₅ C ₂ OOC-	112-114
188	C ₁₁ H ₂₃	—CH ₂ —C ₆ H ₅	
189	C ₁₁ H ₂₃	C ₈ H ₁₇	
190	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —(CH ₂) ₂ —	C ₄ H ₉	
191	—CH ₂ —C ₆ H ₄ —(CH ₂) ₂ —	C ₆ H ₅	

【0065】

【表14】

【0066】

【表15】



X	R ¹	R ⁶
4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	H
4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	CH ₃
4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	Ph
4-Cl	C ₁₁ H ₂₃	
4-Cl		
4-Cl		

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵ 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
C 0 7 D 498/22 8415-4C

(72) 発明者 古賀 義久
神奈川県横浜市緑区梅が丘 6 番地 2 日本
たばこ産業株式会社医薬研究所内

(72) 発明者 岡本 均
神奈川県横浜市緑区梅が丘 6 番地 2 日本
たばこ産業株式会社医薬研究所内
(72) 発明者 寺澤 道夫
福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉
富製薬株式会社中央研究所内